

Plasma cardiac natriuretic peptides as
biochemical markers of recurrence of atrial
fibrillation in patients with mild congestive
heart failure

著者	馬淵 尚子
発行年	2001-03-26
その他の言語のタイトル	心不全症状を有する心房細動患者における、除細動後の心房細動再発予測の生化学的指標としての血漿心臓ナトリウム利尿ペプチド濃度の有用性 シンフゼン ショウジョウ ヲ ユウスル シンボウ サイドウ カンジャ ニ オケル ジョサイドウゴ ノ シンボウ サイドウ サイハツ ヨソク ノ セイカガ クテ シヒョウ トシテノ ケッショウ シンゾウ ナ トリウム リニョウ ペプチド ノウド ノ ユウヨウ セイ
URL	http://hdl.handle.net/10422/2737

氏名・(本籍)	馬 淵 尚 子 (滋賀県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士第374号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成13年3月26日
学位論文題目	Plasma cardiac natriuretic peptides as biochemical markers of recurrence of atrial fibrillation in patients with mild congestive heart failure (心不全症状を有する心房細動患者における、除細動後の心房細動再発予測の生化学的指標としての血漿心臓ナトリウム利尿ペプチド濃度の有用性)
	審査委員 主査 教授 松 浦 博 副査 教授 馬 場 忠 雄 副査 教授 木之下 正 彦

論文内容の要旨

【目 的】

心房細動 (AF) は、加齢とともに増加する、最も罹病率の高い慢性不整脈である。心機能の低下した患者に合併した際にはさらなる血行動態の悪化を来しやすい。また、AF 患者では年齢に関係なく、生存率の低下が報告されており、洞調律の維持が血行動態、予後の改善には重要である。心不全を合併した患者では、洞調律の維持は依然困難なことが少なくない。そこで、除細動後の AF の再発の危険性を予測することは、個々の患者に適切な治療を施す上で必要となる。

AF の罹病期間や、年齢、心機能、左心房径などのいくつかの臨床所見と AF の発生や再発との関連は既に報告されているが、AF 再発の予測は必ずしも容易ではない。

心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) は主に、心房筋で産生され、心房の容量負荷や電氣的刺激により血中に分泌されて、AF 患者の血中でも増加している。脳性利尿ペプチド (BNP) は主に心室から、心室への負荷や心筋障害に応じて産生、分泌されている。これらは心不全に対し代償的に働いている。またこれらはいずれも心不全患者の生命予後にも関係しており、心不全の鋭敏かつ簡便な指標として有用であると我々は以前報告した。

ANP が、AF の治療としての電氣的除細動 (DC) 直後から低下することはすでによく知られているが、BNP の変化については明らかでない。また、これらを用いて DC 後の AF 再発の予測が可能か否かについての検討はされていない。本研究は、DC 後の ANP と BNP の変化を明らかにし、また、これらを用いた AF 再発の予測が可能かにつき検討することを目的とした。

【方 法】

当科に入院し、AF の治療として DC を施行した、NYHA 分類ⅡからⅢ度の心不全患者連続71例 (男性57例、女性14例、平均年齢59.9才) を対象とした。平均 AF 罹病期間は5.8ヶ月、基礎心疾患は高血圧性心疾患21例、拡張型心筋症19例、弁膜症10例、陳旧性心筋梗塞5例で、心房に主に負荷のかかる僧帽弁狭窄症の患者は除外した。37名の患者にジギタリス製剤が、24名に利尿剤が、22名に angiotensin-converting enzyme (ACE) 阻害薬が、17名にβ遮断薬が投与されていた。全ての患者に、血栓予防のためワルファリンにより抗凝固療法を行い、DC 前に心エコーにより左室拡張末期径、左室駆出率、左心房径を測定し、心房内に血栓の無いことを確認した。DC 直前に、約30分の安静臥床の後採血し、血漿 ANP、BNP と、ANP、BNP の second messenger である cyclic guanosine monophosphate (cGMP) 濃度を測定した。持続的心拍、血圧のモニター下に、チオペンタールナトリウムによる静脈麻酔の後 50Joule もしくは 100Joule より通電し、除細動に成功するまで徐々に通電量を増加させ繰り返した。300Joule にても安定した洞調律を得られなかった場合は不成功とした。除細動の成功に拘わらず、DC の15分後、30分後に採血し、血漿 ANP、BNP、cGMP 濃度を測定した。除細動成功患者については、DC の翌日にも採血し、同項目を測定した。DC 後の経過を追跡し、AF 再発の有無を検討した。年齢、性別、AF 罹病期間、NYHA

分類、左室駆出率、左房径、左室拡張末期径、治療薬（利尿薬、ジギタリス製剤、ACE 阻害薬、ベータ遮断薬、抗不整脈薬）、血漿 ANP、BNP 濃度の14項目を用いて、AF再発をエンドポイントとして Cox proportional hazard 法にて AF 再発の危険因子を検討した。血漿 ANP、BNP 濃度は immunoradiometric assay 法で、血漿 cGMP 濃度は radioimmunoassay 法で測定した。

【結 果】

6名の患者で除細動に失敗した。これらの患者では、血漿 ANP、BNP、cGMP 濃度はいずれも DC 後30分の間、有意な変化がなかった。DCに成功した65名の患者では、血漿 ANP 濃度は DC 後15分後に有意に減少し、以後1日後まで変化しなかった。血漿 BNP 濃度と cGMP 濃度は DC 後15分から減少し始め、以後1日後まで減少が続いた。血漿 ANP、BNP 濃度の減少量は、DC 前の値と有意に相関した。AF 再発の予測因子を検討したところ、多変量解析では ANP (β -coefficient=0.013、 $p=0.005$) と BNP (β -coefficient=0.009、 $p=0.0002$) のみが AF 再発を規定した。さらに、各々の患者の ANP/BNP を求め、中央値で2群に分けて検討したところ、低値の群では有意に AF 再発がおこりやすかった ($p=0.02$)。DC 後2ヶ月以上洞調律を維持した群と、2ヶ月以内に再発もしくは DC に失敗した群の ANP/BNP を比較すると、後者では有意に ANP/BNP が低値であった ($p<0.01$)。

【考 察】

これまでに、DC 後に ANP が低下することは多く報告されているが、BNP の低下を示した報告は非常に少ない。BNP は主に心室筋で、刺激に応じて合成され、分泌されていると考えられていた。しかし DC 後わずか15分より血中濃度の低下が見られることより、心房の分泌顆粒にも BNP が含まれており AF 時の血中濃度の上昇に関与していると考えられた。

Cox proportional hazard 法にて、AF 再発に血漿 ANP 濃度低値、BNP 濃度高値が独立して関与した。これは、BNP 濃度の示す心機能とは独立して、心房機能の低下を示すと考え、ANP/BNP として表した。以前の報告で、除細動前での運動負荷における、ANP の上昇反応の低い患者において AF 再発の頻度が高いとの報告や、AF 罹病期間の長い患者では ANP 濃度が低値であるとの報告がある。いずれも心房筋の線維化などの変性が原因であると考えられており、今回の我々の結果とも合致する。

【結 論】

軽度の心不全を合併した AF 患者では、ANP/BNP 低値、BNP 濃度高値は、除細動後の AF 再発の独立した危険因子であり、これらの測定により除細動後の AF 再発を予測することができ、治療の決定において有用であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

本研究は、心房細動 (AF) を合併した心不全患者において、電氣的除細動 (DC) 施行前後の心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) と脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) の血漿中濃度の変化を明らかにし、これらを指標として AF 再発の予測が可能かどうかについて検討したものである。

軽症から中等症の心不全患者71例に対し、DC 施行前後に血漿 ANP、BNP、並びにサイクリック GMP (cGMP) 濃度を測定したところ、DC に成功した65例では、DC 施行15分後に、ANP 濃度のみならず BNP 濃度も低下し、1日後には BNP 濃度のみがさらに低下した。29例が DC 施行後平均14.4日で AF を再発し、他の患者は平均553.2日の観察期間中洞調律を維持した。患者背景、心機能、治療薬、血漿 ANP、BNP 濃度の14項目を用いた、Cox proportional hazard法 (stepwise multivariate analysis) によると、ANP 低値と BNP 高値が独立した AF 再発の危険因子であった。また、Kaplan-Meier 法を用いた検討により、ANP/BNP 比が低値の患者では高値の患者に比較して有意に AF の再発率が高かった。

本研究は、心不全を合併した AF 患者において、ANP、BNP の測定が病態の把握と DC 施行後の AF 再発の予測に有用であるとの新しい知見を示したもので、博士 (医学) を授与するに値するものと認められる。

なお、本学位授与申請者は、平成13年2月23日に実施された論文内容とそれに関連した試問において合格と認められた。